

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1913-1914. — N° 113

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES

ACCIDENTS TOXIQUES

liés à la résorption des Sérosités pathologiques

Accidents anaphylactiques
et Eruptions sériques
d'origine pleuro-tuberculeuse

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 31 Mars 1914

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Joseph ARÈNE

Né le 20 Février 1889, à Bagnols (Gard)



LYON

IMPRIMERIE LÉON SÉZANNE

75, rue de la Buire

Mars 1914



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546717_0044

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1913-1914. — N° 113

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
ACCIDENTS TOXIQUES

liés à la résorption des Sérosités pathologiques

**Accidents anaphylactiques
et Eruptions sériques
d'origine pleuro-tuberculeuse**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 31 Mars 1914

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Joseph ARÈNE

Né le 20 Février 1889, à Bagnols (Gard)



LYON
IMPRIMERIE LÉON SÉZANNE
75, rue de la Buire

Mars 1914

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ..... DOYEN.
J. COURMONT ASSESEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE,
LEPINE, PIERRET, BEAUVISAGE, LACASSAGNE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM. TEISSIER
	ROQUE
	BARD
	X...
Cliniques chirurgicales.....	TIXIER
	X...
	BERARD
Clinique obstétricale et Accouchements.....	FABRE
Clinique ophtalmologique.....	ROLLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	NICOLAS
Clinique des maladies nerveuses et mentales.....	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des enfants.....	WEILL
Clinique des maladies des femmes.....	POLLOSSON (A.)
Physique médicale.....	CLUZET
Chimie médicale et pharmaceutique.....	HUGOUNENQ
Chimie organique et Toxicologie.....	MOREL
Matière médicale et Botanique.....	MOREAU
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	GUIART
Anatomie	TESTUT
Anatomie générale et Histologie.....	RENAUT
Physiologie	MORAT
Pathologie interne.....	COLLET
Pathologie et Thérapeutique générales.....	LESIEUR
Anatomie pathologique.....	PAVIOT
Médecine opératoire.....	POLLOSSON (M.)
Médecine expérimentale et comparée.....	COURMONT (P.)
Médecine légale.....	ETIENNE MARTIN
Hygiène	COURMONT (J.)
Thérapeutique	PIC
Pharmacologie	FLORENCE

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire.....	MM. DOYON
Maladies des oreilles, du nez et du larynx.....	LANNOIS
Pathologie externe.....	VALLAS
Maladies des voies urinaires.....	ROCHET

CHARGÉS DE COURS SUPPLÉMENTAIRES

Chimie minérale.....	MM. BARRAL,	agrégé
Propédeutique chirurgicale.....	BERARD,	—
Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile.....	NOVE-JOSSERAND,	—
Accouchements	COMMANDEUR,	—
Embryologie	LATARJET,	—
Anatomie topographique.....	PATEL,	—
Botanique	BRETIN,	—
Chirurgie expérimentale.....	VILLARD,	—
Clinique infantile.....	MOURIQUAND,	—
Déontologie et médecine professionnelle.....	X...	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL	LATARJET	MOURIQUAND	FROMENT
COMMANDEUR	BRETIN	ARLOING (F.)	THEVENOT (Lucien)
NEVEU-LEMAIRE	LERICHE	GUILLEMARD	PIERY
LAROYENNE	THEVENOT (Léon)	POLICARD	COTTE
VORON	TAVERNIER	GARIN	DUROUX
NOGIER	CADE	SAVY	

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. A. PIC, Président ; P. COURMONT, Assesseur ;
MM. PIÉRY et FAVRE, Agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE LE DOCTEUR LÉON ARÈNE

ET A MA MÈRE

A MES FRÈRES

A MES PARENTS ET A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. PIC

Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine de Lyon
Médecin des Hôpitaux

Nous le remercions d'avoir bien voulu nous inspirer ce travail inaugural ; et aujourd'hui où il nous fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse, nous le prions d'agréer l'hommage respectueux de notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VORON

Accoucheur des Hôpitaux

Nous sommes heureux de pouvoir lui exprimer ici notre respectueuse reconnaissance pour le bienveillant accueil et les excellentes leçons que nous avons reçues dans son service de Maternité à l'Hôtel-Dieu.

A MON AMI, LE DOCTEUR PAUL DURAND

INTRODUCTION

S'il est une maladie bien étudiée c'est, semble-t-il, la pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse. La symptomatologie en a été magistralement établie par Laënnec et ses successeurs ; l'étiologie par M. le Professeur Landouzy. Quant à son évolution, elle semble également bien connue, se faisant tantôt vers la guérison complète, au moins en apparence, tantôt vers la généralisation tuberculeuse. L'évolution de l'épanchement lui-même est bien fixée avec ses trois phases d'augment, de période d'état et de résorption. Celle-ci se passe en général sans aucun incident mais, dans certains cas, il existe quelques symptômes relativement légers tels que l'albuminurie passagère signalée par MM. Paul Courmont et Nicolas, qui traduit une intoxication légère de l'organisme.

Dans une observation de MM. le Professeur Pic et P. Durand, des accidents très graves se sont manifestés au moment de la résorption très rapide d'une pleurésie tuberculeuse. Ces accidents que nous n'avons jamais vu

signaler peuvent être rapportés à l'anaphylaxie. A propos de cette observation, que M. le Professeur Pic a bien voulu nous permettre d'étudier, nous passerons en revue les divers accidents graves que l'on a signalés au cours de la résorption des liquides pleurétiques et des œdèmes, et nous essayerons de donner une conception générale des phénomènes morbides qui peuvent survenir dans ces circonstances.

CHAPITRE PREMIER

OBSERVATION

Ch... Georges-Louis, 25 ans, entre le 29 Décembre 1913, dans le service de M. le professeur Pic, salle Sainte-Marguerite, n° 5.

Diagnostic et résumé. — *Pleurésie gauche, d'origine bacillaire (cytologie lymphocytaire). Simple ponction exploratrice à l'entrée; pas de thoracentèse en raison de la faiblesse de l'épanchement. Résorption brusque de l'épanchement avec phénomènes péritonitiques et hypothermie d'origine anaphylactique. Syndrome secondaire de maladie sérique d'origine probablement toxinienne.*

Le malade entre pour un point de côté survenu le 26 Décembre 1913. Le malade ne connaît pas son père, sa mère est morte d'affection inconnue. Il n'a ni frère ni sœur, il n'a jamais été malade sauf une affection oculaire de nature indéterminée alors qu'il était très jeune et qui a guéri sans cicatrice. Il a fait son service militaire, sans un jour d'infirmerie. Il n'est pas marié, n'a pas eu la syphilis, a contracté deux blennorragies. Il boit deux litres de vin par jour, quelques apéritifs de temps en temps, jamais d'absinthe. Il était bien portant, quand le 26 Décembre,

vers deux heures du soir, il a pris mal à la tête et a ressenti un point de côté à la base du thorax du côté gauche. Il dut se coucher. Le surlendemain il se met à tousser et vient à l'hôpital.

C'est un malade d'aspect assez robuste, de visage rouge, mais cette coloration lui est, paraît-il, habituelle. Il a les téguments moites, surtout la face. Il présente une légère surdité qu'il attribue au bruit continu qui se fait dans son atelier (le malade est ajusteur). A noter un léger degré d'énervement. L'examen viscéral montre les symptômes suivants :

Aux poumons. — En arrière : matité de la base gauche sans flot, avec abolition des vibrations vocales. La matité remonte à deux centimètres au-dessus de l'épine de l'omoplate. La matité tourne dans l'aisselle. A la limite supérieure de la matité, on entend un souffle léger, lointain, à timbre pleurétique. Pectoriloquie aphone et égophonie très nettes. A l'extrême base, on a surtout du silence respiratoire. Au-dessus de la limite de la matité, quelques légers frottements pleuraux.

Au sommet gauche, la sonorité est normale, les vibrations sont normales, la respiration est un peu soufflante.

En avant, l'espace de Traube est sonore ; on ne note pas de matité très nette dans la position couchée. Dans la position assise, la matité se confond, en avant, avec la matité précordiale ; sur la ligne axillaire antérieure, la matité occupe environ une hauteur d'un travers de main.

Au sommet gauche, les vibrations sont normales, la sonorité et la respiration sont exagérées.

Dans toute l'étendue du poumon droit, aussi bien en avant qu'en arrière, on ne note rien d'anormal.

La toux est peu fréquente, la dyspnée est peu marquée, il n'existe actuellement pas de douleur pleurétique. L'expectoration est peu abondante, muqueuse, mélangée dans le crachoir à du sang provenant d'un épistaxis. Le malade dit saigner très fréquemment du nez.

Au cœur, on ne sent pas la pointe à la palpation ; mais le maximum des bruits cardiaques s'entend dans le cinquième espace, un peu dévié en dedans. Les bruits sont normaux.

Le pouls est régulier, de bonne tension, à 104.

L'abdomen est souple, non douloureux.

Le foie et la rate ne sont pas perçus à la palpation, leur matité est normale. Les digestions sont bonnes, la langue est très légèrement saburrale.

Les réflexes rotuliens et pupillaires sont normaux.

Les urines sont assez peu abondantes, foncées, ne contiennent ni sucre ni albumine.

La température à l'entrée est de 39,1.

Le jour de l'entrée, on pratique une ponction exploratrice, qui ramène 20 centimètres cubes d'un liquide citrin transparent, contenant presque exclusivement des lymphocytes.

Le liquide n'est pas inoculé au cobaye.

9 Janvier 1914. — Depuis l'entrée, jusqu'au 4 Janvier, la température qui était montée à 39,5 le 31 Décembre est descendue jusqu'à 37,8 le 4 Janvier au matin. Mais depuis lors, la ligne a décrit une courbe ascendante, 39,5 avant-hier soir, 39,3 hier soir. Ce matin, la température est à 39, le pouls à 106, la respiration à 32.

Le niveau supérieur de la matité s'est élevé : en arrière, il est à la partie moyenne du bord spinal de l'omoplate ;

la matité tourne dans l'aisselle. Dans la zone mate, on constate une abolition complète des vibrations, un souffle aigre aux deux temps, de l'égophonie, de la pectoriloquie aphone, le signe du sou est très net; il n'existe qu'un flot très vague.

En avant, les espaces sont sonores; sous la claviculé : skodisme, type de congestion de Grancher.

Le cœur paraît peu déplacé; les urines sont foncées, peu abondantes et ne contiennent pas trace d'albumine.

14 Janvier 1914. — Depuis la dernière note, la température a diminué. Hier elle est restée immobile à 38,8, ce matin elle est à 38.

Inversement, la courbe de la diurèse monte et est aujourd'hui à 1800. Le malade se trouve beaucoup mieux; les signes pleurétiques se localisent à la base gauche.

La matité absolue se transforme en submatité sur un travers de main. A ce niveau, les vibrations vocales sont nulles. On perçoit encore un souffle, mais très lointain, voilé avec une égophonie moins nette et une pectoriloquie encore sensible. Le signe du sou est positif. Le flot est nul. L'espace de Traube est sonore. La pointe du cœur est mieux perçue, la limite gauche de la matité précordiale semble revenir à gauche.

Les urines ne contiennent pas d'albumine; depuis deux jours, le malade se plaint de douleurs vagues dans le bras droit; ce sont plutôt les masses musculaires que les articulations qui sont douloureuses. Depuis le 12, on note un abaissement progressif de la courbe thermique qui coïncide avec une élévation graduelle de la courbe des urines.

15 Janvier. — La température est descendue ce matin à 38, en même temps que les urines sont montées à 3000.

L'état général est assez bon ; les symptômes persistent identiques à ceux qui ont été notés hier.

18 Janvier. — Les journées du 15 et du 16 n'ont rien présenté d'anormal, si ce n'est que les urines sont descendues hier à 1700. Le 17, alors que la température du matin était de 37,8, celle du soir est de 36,6. Brusquement, au milieu du repas du soir, le malade jusque-là en assez bon état a présenté des vomissements extrêmement abondants, d'abord alimentaires, puis bilieux. Ces vomissements ont continué la nuit. Le malade a eu deux selles diarrhéiques très copieuses.

Ce matin, la température est descendue à 36, les urines sont tombées à 500 grammes. Le facies est grippé, péritonéal, l'abdomen est ballonné ; mais il n'y a aucune matité dans les flancs, la matité hépatique est entièrement normale. Il n'existe aucun trouble urinaire, le pouls est à 132, de faible tension, il n'y a pas d'albumine.

Le malade est prostré, ne paraissant pas voir ce qui se passe autour de lui.

En examinant attentivement le malade, on est surpris de constater une modification radicale à la base gauche, il n'existe plus aucun signe d'épanchement, il n'y a que de la submatité et une certaine diminution du murmure vésiculaire. Le souffle, l'égophonie, la pectoriloquie ont entièrement disparu et ont fait place à des frottements. La thérapeutique instituée consiste en champagne glacé, en potion de Rivière ; on applique de la glace sur le ventre et on fait une irrigation continue goutte à goutte de sérum intra-rectal.

21 Janvier. — Sous l'influence de cette thérapeutique, la diurèse s'est très légèrement relevée. L'hypothermie a

disparu progressivement. Hier soir, la température était à 37,6, ce matin elle est à 37. Le malade a recommencé à s'alimenter. Il se trouve actuellement beaucoup mieux. L'abdomen n'est plus ballonné, plus douloureux ; la langue est saburrale, mais humide.

A la base gauche, les vibrations sont normales, il n'existe ni pectoriloquie, ni égophonie, ni signe du sou. Légère submatité et obscurité respiratoire. Le cœur a repris sa place. Le pouls est actuellement à 100 et la tension est meilleure.

Le malade a présenté hier matin une éruption scarlatiforme au niveau du tronc et surtout des taches purpuriques qui persistent aujourd'hui assez nombreuses, en vibices, au niveau de la face antérieure des deux rotules.

Les urines examinées tous les jours depuis le 18 Janvier n'ont jamais été albumineuses. Sous l'influence de l'acide nitrique, elles présentent un disque brunâtre très accusé.

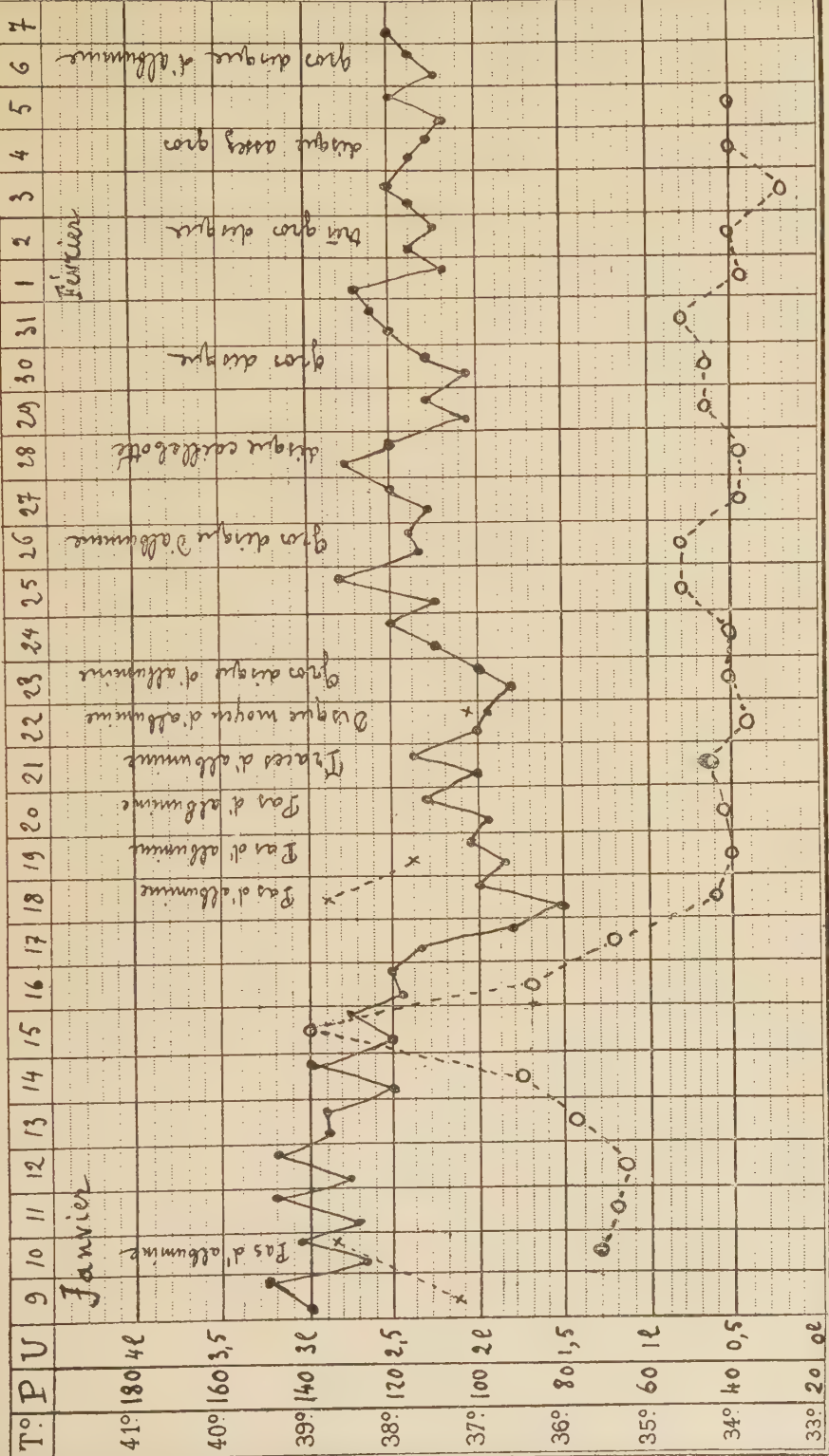
Ce matin, elles sont encore peu abondantes (600), foncées, un peu louches, contiennent des traces d'albumine et un disque moins net de pigments bruns.

28 Janvier. — Aujourd'hui, les urines sont de couleur foncée, limpides, donnent par l'acide nitrique un disque massif d'albumine caillebotée rétractile, surmonté d'un léger disque d'urates.

Pas d'indican.

Au cœur, il semble que l'on perçoive une ébauche de galop. A l'abdomen, le ballonnement a disparu, il n'existe pas de matité dans les flancs, pas de douleurs à la palpation.

Les fonctions intestinales sont normales.



30 Janvier. — Ce matin, on note une nouvelle éruption.

Sur tout le thorax et l'abdomen, éruption maculeuse de type morbilliforme, mais très claire. Sur les genoux, l'éruption antérieure a à peu près disparu. On note une large tache couvrant presque toute la rotule de chaque côté, non surélevée, à contours polycycliques, ne s'effaçant pas par la pression. Tout autour, quelques petits éléments aberrants de la grosseur d'une lentille.

Sur les chevilles et le dos des pieds, petits placards polycycliques avec macules aberrantes.

Dans la région du coude, à droite, une vingtaine de macules arrondies, ne s'effaçant pas à la pression.

Léger œdème lombaire. Bouffissure des paupières, surtout des paupières supérieures. Depuis plusieurs jours, le malade a une dyspnée assez notable dont il ne se plaint d'ailleurs pas. Ce matin, respiration à 42.

Les urines contiennent toujours un disque massif d'albumine caillebotée. Disque d'urates superposé. Disque inférieur d'indican.

Le ventre est ballonné, mais on ne trouve pas de traces de liquide dans les flancs.

La tension artérielle prise à l'oscillomètre de Pachon donne :

Tension maxima, 230 ; tension minima, 100.

On prescrit 1 gramme de théobromine par jour.

4 Février. — Depuis trois ou quatre jours, l'œdème a beaucoup augmenté. Il existe surtout aux lombes et au bras droit (le malade se couchant surtout du côté droit).

Le malade, toujours obnubilé, ne se plaint à peu près pas.

Les fonctions intestinales sont normales.

Les urines sont toujours peu abondantes, autour de 500 grammes, assez claires, avec un très gros disque d'albumine. Au-dessous du disque d'albumine, disque bleu acier, diffusant en violet dans la zone d'albumine.

Il y a toujours un peu de dyspnée dont le malade ne se plaint pas. Ce matin, respiration à 30, pouls à 124.

Les éruptions précédemment notées ont disparu très rapidement.

Il n'y a pas de douleurs articulaires.

6 Février. — Ce matin, le malade se plaint d'un point de côté à droite qui ne semble d'ailleurs pas très violent.

A l'auscultation, on n'a pas de signe d'épanchement autre qu'un léger flot.

7 Février. — Le malade meurt à 5 heures du soir, sans avoir présenté de phénomène nouveau. Ce matin même, le point de côté persistait et l'auscultation ne montrait à son niveau ni souffle, ni égophonie, ni pectoriloquie aphone.

Les **examens de laboratoire** suivants ont été pratiqués pendant la vie du malade.

Analyse d'urines. — Du 2 au 3 Février 1914. (Due à l'obligeance de M. le Dr Imbert, chef du laboratoire de thérapeutique).

Volume en 24 heures.....	200 cent. cubes.
Aspect.....	Très trouble.
Dépôt.....	Massif.
Sédiment.....	Amorphe.
Densité.....	1021.
Réaction.....	Acide.
Odeur.....	Très faible.

Eléments normaux	par litre	par 24 heures
Matières fixes à 100°	48 gr. 93	9,79
Urée	20 gr. 51	4,10
Acide urique	0,86	0,17
Chlorures (en NaCl)	4,10	0,82
Phosphates (en P ² O ⁵)	2	0,40
Acidité en H	0,07	0,014

Rapports urologiques

$\frac{\text{Acide urique}}{\text{urée}}$	= 1/24 (Normalement 1/40)
$\frac{\text{Na Cl}}{\text{urée}}$	= 20/100 (Normalement 42/100)
$\frac{\text{P}^2 \text{ O}^5}{\text{urée}}$	= 10/100 (Normalement 10/100)

Eléments anormaux

Sucre	0
Albuminoïdes	{ 9,20 par litre
	{ 1,84 par 24 heures
Mucine	0
Sérine	Quantité notable
Globuline	id.
Albumine acétosoluble	0
Albumoses	Quantité assez notable
Peptones	0
Pigments biliaires	Traces nettes
Sels biliaires	0
Indoxyle urinaire	Quantité énorme
— Indol	Quantité massive
— Scatol	Légèrement élevé
Sang	0
Acétone	Traces faibles
Urobiline	Normale

Examen microscopique. — Culot très abondant consti-

tué par quelques cristaux d'urate de soude et de très nombreux cylindres (hyalins, hématiques et cireux).

En résumé : Oligurie très marquée. Elimination fixe de 20 % seulement de l'élimination normale étant donné le poids du malade.

Rétention de tous les éléments normaux : urée, chlorures, phosphates.

Albuminurie massive et comprenant de la sérine, de la globuline, des albumoses.

Indoxylurie excessivement élevée.

L'examen microscopique montre avec une netteté remarquable des cylindres hyalins, hématiques et cireux abondants.

Le 6 Février, les urines contiennent encore des cylindres abondants de toutes espèces.

Toxicité des urines (M. DURAND). — Recherchée par injections dans la veine marginale de l'oreille du lapin, à la vitesse de 1 centimètre cube en 3 minutes.

Le 19 Janvier, il faut 22 centimètres cubes d'urine pour tuer un kilog. de lapin.

Le 25 Janvier, il en faut 65 centimètres cubes.

Le 4 Février, il en faut 42 centimètres cubes.

Donc urines hypertoxiques, puis hypotoxiques, enfin sensiblement normales.

Inoculation des Urines au Cobaye (M. DURAND). — Le 19 Janvier (voir plus loin) on inocule 6 centimètres cubes d'urine à un cobaye neutre sans résultat. L'animal sacrifié un mois et demi après ne montre aucune trace de tuberculose.

Le 4 Février, on inocule à un cobaye le culot de centrifugation de 300 centimètres cubes d'urine.

Les jours suivants, l'animal présente une vaste escharre abdominale qui ne guérit pas par la suite. L'animal meurt le 10 Mars 1914 ; à l'autopsie, on ne trouve aucune trace de tuberculose à l'examen macroscopique. Il n'existe que de très petits ganglions inguinaux qui examinés au microscope (frottis) ne montrent pas de bacilles de Koch.

Essai de reproduction du Syndrome anaphylactique chez l'animal. — Le 19 Janvier, M. Durand, interne du service de M. le Prof. Pic, inocule des urines du malade dans le péritoine de quatre cobayes (trois cobayes tuberculeux, un cobaye sain). Les urines sont inoculées à deux heures de l'après-midi, à la dose de 6 centimètres cubes pour un des cobayes tuberculeux et le cobaye sain, de 4 et 2 centimètres cubes pour les deux autres cobayes tuberculeux. La température rectale des animaux est prise à 2 heures de l'après-midi (avant l'expérience), à 4 heures et à 6 heures de l'après-midi le même jour ; à 7 heures, 11 heures du matin et 2 heures de l'après-midi le lendemain.

Le cobaye sain ne présente pas de modification notable de la température.

Le cobaye tuberculeux à qui on avait inoculé 6 centimètres cubes, meurt dans la nuit, après avoir présenté un abaissement considérable de sa température : moins de 2 heures après l'injection, la température était descendue au-dessous de 35 degrés.

Le cobaye à qui on avait injecté 4 centimètres cubes présente un abaissement de température débutant 2 heures

Cobayes nos	Poids	Inoculation tuberculeuse antérieure	Urines inoculées le 49 Janv. 1914	TEMPÉRATURE						
				19 Janvier			20 Janvier			
				14 h. (immédiatement avant l'inoculation)	16 h.	18 h.	7 h.	11 h.	14 h.	
41	320 gr.	31 Déc. 1913	6 cc.	38,6	? (4)	? (mourant)	mort			
42	330 gr.	31 Déc. 1913	4 cc.	38,4	37,2	36,3	38	38,3	38,3	
43	320 gr.	18 Déc. 1913	2 cc.	38,3	38,0	39,3	38,6	37,3	38	
44	300 gr.	neutre	6 cc.	38,4	38,6	38,2	39	38,7	38,3	

(1) L'échelle graduée du thermomètre utilisé pour prendre la température des cobayes commençait à 35°. Le cobaye n° 41 n'ayant pas fait sortir le mercure du réservoir, avait donc une température inférieure à 35°, 2 heures et 4 heures après l'injection d'urine.

après l'injection, s'accroissant 4 heures après, ayant disparu le lendemain matin.

Enfin, le cobaye à qui on avait injecté seulement 2 centimètres cubes ne présente qu'un très léger abaissement de température le lendemain matin.

A noter que les trois cobayes tuberculeux et surtout les deux premiers ont présenté immédiatement après l'injection et pendant quatre ou cinq heures après, du prurit, du hérissément des poils, de la torpeur et des secousses convulsives du diaphragme alternant avec des éternuements, en un mot, un syndrome anaphylactique parfaitement net.

Les résultats sont consignés dans le tableau ci-contre, en ce qui concerne la température :

Numération globulaire. — Le 23 Janvier, globules blancs : 18.500.

La formule leucocytaire n'est pas établie complètement mais un examen rapide des préparations indique nettement que les polynucléaires sont plus nombreux que normalement.

AUTOPSIE. — L'autopsie est pratiquée le 9 Février, 40 heures après la mort.

On ouvre tout d'abord l'abdomen qui contient environ un litre de liquide légèrement louche. Les anses intestinales sont dilatées, quelques-unes recouvertes d'un exsudat très léger qui ne les agglutine pas entre elles et que le doigt sépare très facilement du péritoine viscéral par un simple frottement sans laisser de dépôt péritonéal. La face abdominale du diaphragme est examinée soigneusement.

Elle ne porte aucune trace de rupture, elle est parfaitement lisse et sans fausses membranes.

L'intestin et l'estomac sont ouverts et examinés d'un bout à l'autre. Il n'existe pas de perforation. L'estomac et le gros intestin sont normaux. L'intestin grêle a sa seconde moitié semée de très nombreuses granulations visibles seulement dans la muqueuse qu'elles soulèvent légèrement. On ne les voit pas en regardant la face séreuse. Ces granulations sont toutes de même dimension, d'environ un demi à deux tiers de millimètre de diamètre, elles sont plus nombreuses, mais de même taille, du côté du cæcum.

Pas d'ulcération à la partie terminale de l'intestin grêle. Trois ulcérations presque côte à côte, larges de 2 à 3 millimètres et longues de 2 centimètres environ, orientées transversalement par rapport à l'axe de l'intestin, siègent à environ un mètre avant d'arriver à la valvule iléo-cæcale. Elles sont peu profondes et n'ont absolument pas modifié à leur niveau l'aspect de la séreuse.

Le foie est gros (1600 gr.), gras et légèrement sclérosé.

Les reins sont gros, blancs (230 et 220 gr.) se décapsulent assez mal; on ne trouve nulle part sur leur parenchyme de lésions tuberculeuses macroscopiques.

La rate ne présente rien d'anormal (115 gr.).

A l'ouverture du thorax, on trouve un épanchement d'environ deux litres à droite, séreux, mais légèrement trouble, assez analogue à celui du péritoine.

Les plèvres viscérale et pariétale droites sont recouvertes de fausses membranes lâches analogues également à celles du péritoine.

Le poumon droit est adhérent au sommet et à la partie supérieure de la gouttière costo-vertébrale. Il est considérablement atelectasié dans toute son étendue et ne devait à peu près pas fonctionner ; il est transformé en une masse caoutchoutée difficile à couper.

A la coupe, on note à la partie tout à fait supérieure quelques vieux tubercules de petites dimensions enserrés dans une gangue scléreuse assez épaisse.

Poids du poumon droit : 350 gr.

Le poumon gauche est également adhérent au sommet, mais ces adhérences se continuent assez résistantes sur presque toute la surface de la plèvre. Tandis que les adhérences du sommet sont très résistantes, on peut décoller les deux plèvres dans le reste de leur étendue et on note un épaississement considérable des deux feuillets pariétal et viscéral qui sont irréguliers, verruqueux, en langue de chat. L'épaisseur moyenne en est d'environ 5 à 6 millimètres.

La symphyse manque en un point localisé à la partie postérieure du poumon. Il existe à ce niveau à peine 100 gr. de liquide.

A la coupe du poumon gauche, on constate trois zones différentes :

Au sommet, petits tubercules anciens avec sclérose dense. Au milieu, poumon assez normal quoiqu'un peu atelectasié. A la base, masse caoutchoutée, brunâtre, plongeant nettement dans l'eau. Il semble que ces caractères de densification soient à leur maximum immédiatement au-dessous de la plèvre ; on prélève un fragment à ce niveau pour l'examen histologique.

Le cœur est petit, sans lésion valvulaire (250 gr.). Le

myocarde semble normal, mais sur la paroi antérieure du ventricule gauche, on note une sorte de verrue dure, régulière, hémisphérique, d'environ 5 millimètres de diamètre.

A la coupe, cette formation se présente sous l'aspect d'une cavité bien limitée par une paroi et contenant un liquide noirâtre, épais, analogue au contenu de certains kystes hémorragiques.

Aorte normale.

CHAPITRE II

DISCUSSION

En présence des symptômes qui ont coïncidé avec la disparition de l'épanchement pleurétique, il fallait tout d'abord discuter l'existence d'une perforation du diaphragme ou bien d'une vomique pleurale.

La perforation du diaphragme, qui est assez rare d'ailleurs, s'accompagne toujours d'une douleur vive et brusque qui a manqué chez notre malade. D'autre part, l'ensemencement du liquide pleural tuberculeux dans le péritoine eût très probablement amené une péritonite tuberculeuse et dès le début aurait donné un épanchement liquide péritonéal. Cet épanchement a manqué sauf dans les tout derniers jours. D'autre part, il aurait produit à l'autopsie des lésions péritonéales, bien plutôt que des lésions intestinales. Or, nous avons constaté des lésions tuberculeuses (granulations très jeunes ne remontant très probablement pas au moment des accidents) et ces lésions tuberculeuses étaient situées uniquement au niveau de la muqueuse ; la séreuse était tout à fait indemne.

Une vomique au cours d'une pleurésie séreuse se rencontre quelquefois et aurait pu donner des symptômes analogues à ceux qu'a présentés notre malade ; mais la vomique s'accompagne toujours, surtout lorsqu'on a affaire

à une pleurésie de la grande cavité, d'un pneumothorax qui a entièrement manqué, non seulement au point de vue clinique, mais également à l'autopsie.

Une péritonite tuberculeuse survenant à la suite de la pleurésie serait apparue beaucoup moins brusquement et n'aurait pas donné un abaissement de température analogue à celui qui a été constaté. D'autre part, si l'on avait des vomissements, un pouls rapide et très peu tendu, toute une série de symptômes péritonéaux manquaient, tels que la disparition de la matité hépatique, les troubles urinaires, les douleurs abdominales.

On aurait pu envisager l'hypothèse d'une surrénalite aiguë. En effet, les surrénalites qui se rencontrent au cours des maladies infectieuses peuvent donner de la tachycardie, de l'hypotension, des vomissements, mais dans ces cas, on constate des douleurs abdominales extrêmement vives dues à l'irritation du plexus solaire et l'on trouve toujours le signe de la raie blanche de Sergent. Ces deux derniers symptômes manquaient.

Enfin, un empoisonnement, soit thérapeutique, soit volontaire pouvait être entièrement écarté.

Dès le début, on a pensé à des accidents dus à la résorption trop rapide du liquide pleural toxique, accidents d'ordre soit anaphylactique soit sérique.

On ne peut s'empêcher de remarquer la parenté symptomatique de ces phénomènes avec ceux qui ont été signalés soit au cours des ponctions soit au cours des interventions pour des kystes hydatiques. Ces derniers ont été bien étudiés par MM. Achard, Chauffard, Boidin, Laroche et plus récemment par M. Dévé.

Le plus souvent, ils consistent, lorsqu'ils sont légers, en

une crise d'urticaire avec sensation plus ou moins syncope ; lorsqu'ils sont plus graves, l'urticaire peut manquer et l'on a alors des vomissements, de la diarrhée, quelquefois des convulsions ou bien des syncopes, parfois un état de torpeur très marqué. Souvent la mort arrive dans les quelques heures qui suivent la ponction ou l'intervention.

Ces accidents dont la nature était mal connue jusqu'à ces derniers temps ont été rapportés à l'anaphylaxie avec toutes les preuves à l'appui par MM. Chauffard, Boidin et Laroche et actuellement leur origine anaphylactique ne fait de doute pour personne.

On discute seulement la question de l'origine de la substance toxique à la fois préparante et déchainante ; est-elle produite par le parasite lui-même ou bien par l'organisme du malade ? Nous aurons l'occasion d'en parler plus loin.

D'autre part, si nous envisageons les accidents de l'anaphylaxie si bien décrite par le Professeur Richet chez le chien, à la suite d'injection d'actino-congestine, nous voyons que dans les formes aiguës, l'animal présente de la tachycardie avec hypotension, des vomissements, une diarrhée très abondante parfois sanguinolente, de la dyspnée qui est souvent extrême, de la prostration et, si l'animal doit mourir, des syncopes.

Tous ces symptômes se retrouvent chez notre malade, sauf la syncope, et encore, au moment même des accidents, présentait-il un état lipothymique.

Chez le cobaye, on a observé au cours de l'anaphylaxie les mêmes accidents que chez le chien. Cependant, les vomissements sont moins fréquents et il existe plus fréquemment du prurit.

D'autre part, un phénomène a été très bien étudié chez cet animal par MM. H. Pfeiffer et Mita : c'est l'hypothermie, qu'ils considèrent comme caractéristique de l'anaphylaxie. Ils en ont fait une étude minutieuse et ont constaté que l'hypothermie est précoce et que lorsque l'animal survit, elle existe toujours. Les accidents apparaissent quand l'abaissement thermique atteint 3 degrés à 3°5. Ils sont d'autant plus marqués que l'abaissement est plus grand et ces auteurs ont proposé de mesurer, de doser pour ainsi dire, l'anaphylaxie, par l'intensité et la durée de l'hypothermie.

Après eux, quelques réserves ont été faites au sujet des formules précises qu'ils avaient données et il est bien possible que ces formules ne soient exactes que dans des conditions expérimentales très rigoureuses qui sont difficiles à mettre en œuvre.

C'est ainsi que la température du cobaye est sujette à de grandes variations accidentelles. Mais, dans notre observation, il nous semble impossible de ne pas être frappé par le fait que le malade d'une part, les cobayes tuberculeux en expérience d'autre part, ont tous présenté de l'hypothermie, que cette hypothermie chez les animaux a été proportionnelle à la gravité de l'intoxication et qu'elle ne s'est montrée que chez les cobayes tuberculeux à l'exclusion du cobaye sain.

Un autre tableau de l'anaphylaxie, évoluant cette fois non plus chez l'animal mais chez l'homme, nous est donné par l'anaphylaxie alimentaire au lait de vache, par exemple, ou aux œufs qui n'est pas extrêmement rare surtout chez les jeunes enfants.

L'anaphylaxie alimentaire au lait de vache a été très étudiée depuis les observations très précises de MM. Fin-

kelstein et Schlossmann en 1905, puis de Freund, Ibrahim Kritz, Salge, Traube, Zibell, etc. En 1908, M. Hutinel, puis M. Barbier y ont longuement insisté.

Dès que le lait en question est ingéré, même à petites doses, l'enfant présente des accidents brusques : vomissements, diarrhée, sueurs, éruptions cutanées et bientôt collapsus avec état général grave, albuminurie, symptômes nerveux, leucocytose passagère.

C'est absolument le tableau clinique qui a été constaté dans l'observation de M. le Professeur Pic. Si à ce tableau clinique, on joint la leucocytose d'une part, d'autre part la brusquerie extrême des symptômes débutant au moment où le malade prend tranquillement son repas, brusquerie qui est bien caractéristique de l'anaphylaxie, on n'aura pas de peine à admettre avec nous la nature anaphylactique de ces accidents. D'ailleurs, la reproduction expérimentale de l'anaphylaxie, qui a été faite chez des cobayes tuberculeux par injection de l'urine du malade, est un nouvel argument.

Enfin, la mort rapide de notre malade avec généralisation tuberculeuse nous semble due à une sensibilisation peut-être d'origine anaphylactique du malade au bacille de Koch. Cette sensibilisation qui a été décrite depuis plusieurs années dans la tuberculose, a été récemment étendue à d'autres maladies et notamment aux mycoses par Gougerot.

En ce qui concerne la première éruption qu'a présentée le malade, trois jours après le début des accidents, il nous semble qu'on doit l'homologuer avec la réaction accélérée (*beschleunigte Reaktion*) décrite par von Pirquet, au cours des accidents sériques.

Quant à la deuxième éruption, survenue quatorze jours après le début des phénomènes anaphylactiques, elle nous paraît absolument devoir être attribuée aux accidents sériques ordinaires tardifs et faire partie de la *Sérumkrankheit* de von Pirquet et Schick.

L'origine anaphylactique des accidents du début étant admise, il nous reste à expliquer quelle est la substance qu'il faut incriminer et d'autre part quel est le mécanisme qui a permis à l'anaphylaxie de se produire.

La substance toxique ne peut être cherchée que dans le liquide pleural. On sait depuis longtemps que ce liquide est toxique. Il l'est beaucoup plus dans les pleurésies tuberculeuses que dans les épanchements d'autre origine. Le liquide pleural tuberculeux injecté par MM. Debove et Renault à un lapin a provoqué des réactions identiques à celles qu'aurait produites la tuberculine.

Maragliano a reproduit des symptômes analogues par l'inoculation au cobaye tuberculeux le liquide pleurétique tuberculeux.

M. Ravaut en inoculant au cobaye de 20 à 30 centimètres cubes de liquide pleurétique tuberculeux dans le péritoine tue l'animal dans 36 % des cas.

Enfin, M. le Professeur Paul Courmont, il y a déjà longtemps (1902) et bien avant que l'on eût parlé d'anaphylaxie, avait constaté que les inoculations répétées de petites doses de liquide pleural, non toxiques par elles-mêmes ni par leur somme, amenaient la mort des cobayes et des lapins lorsque ces doses étaient injectées à des intervalles suffisamment éloignés. C'était de l'anaphylaxie avant la naissance du mot.

Le liquide pleurétique est donc toxique. A quoi est due

cette toxicité ? Est-ce aux substances albuminoïdes d'origine humaine qui y sont contenues et qui ont été plus ou moins modifiées par la maladie ; ou bien est-ce à une sécrétion du bacille de Koch, tuberculine ou plutôt sécrétion du bacille *in viro* que nous ne connaissons pas et qui n'est pas la tuberculine ? (Arloing et Bancel). On a beaucoup discuté à ce sujet et il nous semble que dans notre cas, on peut conclure, au moins en ce qui concerne les accidents anaphylactiques, à l'action d'une substance toxique qui n'est pas albumineuse et qui n'est pas d'origine humaine. En effet, les accidents reproduits chez le cobaye l'ont été chez des cobayes sensibilisés par la tuberculose et non pas par de l'albumine d'origine humaine. D'autre part, la substance déchainante que nous avons injectée était contenue dans l'urine du malade et, à ce moment, l'urine n'était pas albumineuse. Il semble donc certain que cette substance toxique est d'origine bacillaire et non d'origine humaine.

Ces déductions sont d'ailleurs d'accord avec les derniers travaux qui concernent l'anaphylaxie hydatique. MM. Weinberg et Ciuca ont démontré récemment à la Société de Biologie (12 Juillet 1913) que l'anaphylaxie hydatique n'était pas une anaphylaxie sérique. L'antigène est un produit nouveau entièrement distinct des albumines du sérum de l'hôte et cet antigène est d'origine parasitaire. MM. Weinberg et Ciuca ont ainsi réfuté l'opinion de Groetz pour qui les substances toxiques n'étaient que des albumines du sérum ayant peu à peu traversé le kyste et brusquement résorbées ensuite sous une influence traumatique, ponction ou intervention.

En ce qui concerne le mécanisme qui a rendu possible

l'existence d'accidents anaphylactiques, il nous semble qu'il faut faire jouer un rôle important à la coque pleurale épaisse que présentait notre malade. Cette coque, analogue à celle qui a été décrite avec un grand luxe de détails par MM. Kelsch et Vaillard, par MM. Péron, Widal et Ravaut, était formée d'une membrane fibrineuse et surtout d'une néomembrane conjonctivo-vasculaire qui enkystait le liquide pleural. On sait que dans ces cas, la perméabilité de la plèvre est considérablement diminuée (MM. Ramond, Castaigne, Widal et Ravaut). On peut admettre qu'au début de la pleurésie, la fausse membrane encore mal formée a laissé passer dans l'organisme les éléments toxiques contenus dans l'épanchement. C'est au début des épanchements tuberculeux que la toxicité est la plus grande, ainsi que l'a démontré L. Ramond, et par conséquent que le liquide est le plus capable de sensibiliser l'organisme. Il suffit d'ailleurs que l'organisme résorbe des très faibles doses toxiques pour être sensibilisé. Otto, Besredka ont même montré que les petites doses sont celles qui sensibilisent le mieux, de fortes doses retardant l'apparition de l'état anaphylactique au lieu de l'accélérer.

Ainsi s'est faite spontanément une sorte d'injection préparante ; puis les fausses membranes, bien développées, ont complètement séparé l'épanchement de l'organisme pendant toute la période latente d'incubation.

Alors, à un moment donné, pour une cause que nous ignorons et qu'il est bien difficile de préciser, peut-être modifications d'ordre vaso-moteur dans la vascularisation de cette membrane si riche en vaisseaux, il s'est fait une nouvelle résorption massive cette fois et coïncidant avec la disparition à peu complète de l'épanchement ; et c'est cette

résorption qui, jouant le rôle d'injection déchainante, a provoqué le syndrome anaphylactique constaté.

D'ailleurs, nous devons remarquer que les accidents anaphylactiques et sériques sont extrêmement fréquents chez les tuberculeux. « Les tuberculeux ont une prédisposition toute spéciale aux accidents sériques, soit ordinaires, soit graves immédiats. On doit même se demander si cette sensibilité au sérum ne peut pas être cause d'aggravation de la tuberculose elle-même dans certains cas d'administration intempestive de sérum et si toutes ces considérations ne doivent pas rendre souvent très prudent dans l'emploi des sérums anti-tuberculeux. Ceux-ci peuvent produire des accidents anaphylactiques dus aux albumines du sérum et peut-être à des substances toxiques spécifiques. »

MM. Dumarest et F. Arloing, MM. Guinard, Rénon, ont signalé des accidents causés par l'injection de sérum anti-tuberculeux de cheval ou de chèvre. C'étaient des accidents soit immédiats, soit tardifs. Dans un cas, la mort survint quelque temps après par aggravation de l'état général.

Ces cas sont dus sans doute à l'anaphylaxie, mais lorsqu'il s'agissait d'une première injection, les sujets étaient, soit des asthmatiques, soit des tuberculeux.

Enfin, en ce qui concerne la coïncidence que nous admettons d'accidents anaphylactiques et d'accidents sériques ordinaires chez le même malade, nous ferons remarquer que von Pirquet lui-même, qui a tant contribué à l'étude des accidents sériques de tout ordre, a décrit chez une malade à la suite de deux injections de sérum thérapeutique, une réaction immédiate d'ordre anaphylactique consistant en un œdème phlegmoneux au point

d'inoculation et un rash généralisé, le lendemain, avec fièvre rapide et courte, puis secondairement, le sixième jour, un rash généralisé qu'il considère comme un accident accéléré ; enfin, des accidents tardifs : fièvre, adénite locale, œdème, rash, absolument analogues aux accidents sériques ordinaires. Cette observation, présentée par le père même de la *Sérumkrankheit*, nous encourage à admettre chez notre malade la même explication.

Resterait enfin, après avoir expliqué l'anaphylaxie, à rechercher la pathogénie des accidents éruptifs sériques. La même question se pose que plus haut : est-ce le bacille de Koch et ses produits solubles, sont-ce les albumines pleurales qui sont coupables ? N'ayant aucun argument de valeur, nous nous abstiendrons de conclure ; rappelons seulement le pouvoir exanthématique de la tuberculine, qui, chez le tuberculeux, peut provoquer parfois des éruptions de tous ordres, aussi bien érythèmes bulleux qu'érythèmes noueux, morbilliformes, scarlatiniformes ou purpuriques.

DONNÉES ANTÉRIEURES

Nous avons cherché dans la littérature médicale s'il existait des observations analogues à la nôtre. Nous n'en avons pas rencontré d'identique, c'est-à-dire concernant des accidents anaphylactiques mais, nous avons trouvé une observation de MM. Bezançon et Israël de Jong dans les Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris (29 Octobre 1909). Cette observation intitulée : *Accidents rhumatoïdes avec leucopénie, éosinophilie et albuminurie au cours d'une pleuro-tuberculose primitive. Comparaison avec la maladie du sérum*, concerne un malade qui, au moment de la résorption d'une pleurésie, présenta des phénomènes absolument analogues aux accidents sériques habituels : arthralgies, œdèmes, albuminurie.

Cette observation nous semble tellement importante à rapprocher de la nôtre que nous allons la reproduire entièrement :

OBSERVATION II.

(MM. BEZANÇON et I. DE JONG)

Le nommé V..., âgé de 29 ans, maçon, entre dans notre service le 25 Mars 1909 se plaignant d'avoir été pris quatre jours auparavant de frissons, de fièvre et d'une toux assez pénible.

Lorsqu'on l'interroge, on apprend que depuis un mois il avait constaté qu'il maigrissait, que son appétit diminuait. Dans ses antécédents on trouve à noter que, ajourné deux fois au service militaire, il avait été réformé au bout de cinq mois de service, sans qu'il sût lui-même exactement pourquoi.

A son entrée, on constate au niveau de la base gauche une zone de matité, un souffle pleural très léger, et une ponction exploratrice ramène un peu de liquide citrin. L'examen cytologique de ce liquide révèle une lymphocytose prédominante avec quelques rares polynucléaires.

Pendant quelques jours la température oscille autour de 38 degrés; le 31, la température atteint 39 degrés, cependant que les signes physiques d'épanchement s'accroissent. Le 3 Avril, au quatorzième jour de la maladie, la température n'a pas dépassé 38 degrés, mais on trouve des signes physiques de gros épanchement; matité remontant jusqu'à la clavicule, matité dans toute la hauteur du thorax à gauche en arrière, pointe du cœur débordant à un travers de doigt le bord du sternum; à l'auscultation on trouve vers le sommet une zone de broncho-égophonie et de pectoriloquie aphone, un souffle assez intense, enfin le malade présente une certaine dyspnée. Une ponction est faite d'urgence. On ramène un litre de liquide citrin. L'examen cytologique y montre une lymphocytose banale sans éosinophilie. Inoculés sous la peau de deux cobayes, 10 centimètres cubes de ce liquide amènent la mort de ces animaux en trois jours. La recherche directe des bacilles dans le liquide fut négative.

A la suite de cette ponction le malade est soulagé et très rapidement à la base gauche apparaissent autour du souffle des râles sous-crépitaux. Mais de nouveaux symptômes attirent l'attention. Le 15 Avril, le malade commence à se plaindre de douleurs dans les membres inférieurs. Ces douleurs sont localisées aux articulations et aux attaches tendineuses périarticulaires. Il existe d'autre part un peu d'albumine dans les urines. Douleurs articulaires et albuminurie s'accroissent les jours suivants. Le 9 Mai, nous notons de l'œdème de la face et des membres inférieurs, des douleurs dans la région lombaire, une albuminurie notable.

Les articulations radio-carpiennes et tibio-tarsienne sont douloureuses et légèrement tuméfiées. Au niveau de l'épanchement persistent des signes de congestion pleuro-pulmonaire.

Le 13 Mai, on trouve quatre grammes d'albumine par litre au tube d'Erbach; les urines sont foncées, peu abondantes (800 grammes). Les douleurs lombaires persistent. Les douleurs articulaires commencent à céder. A aucun moment il n'y eut d'épanchement intra-articulaire. On ne trouve pas de lésion cardiaque. D'ailleurs le pouls est régulier, bien frappé. On ne constate aucun trouble du système nerveux, aucun trouble digestif fonctionnel, bien que le foie déborde les fausses côtes et soit légèrement douloureux à la palpation. L'œdème des membres inférieurs persiste. Il existe un peu de dyspnée, et aux signes de la base du poumon gauche s'ajoutent quelques signes de congestion du sommet droit (sub-matité, respiration rude, quelques sous-crépitations).

Les jours suivants, sous l'influence de la théodromine, les urines augmentent de quantité, l'albuminurie diminue avec quelques oscillations dans sa quantité, pour disparaître totalement; et quand le malade est sorti, le 12 Juillet, il ne restait qu'un peu d'obscurité à la base gauche comme trace de sa maladie.

La température, pendant le cours de la maladie, mérite de nous arrêter; elle n'a atteint 39 degrés qu'au début, l'avant-veille de la ponction; avant comme après celle-ci, elle oscille autour de 38 degrés. Elle ne s'est guère modifiée au moment où sont apparus les accidents articulaires et l'albuminurie, atteignant pendant quelques jours 38,5 le soir. Elle est même redescendue à 37 degrés, alors que le malade présentait une albuminurie notable et des douleurs articulaires. Elle ne s'est relevée à 38 degrés et à 38°5 que pendant la courte période (12 au 18 Mai) où le malade eut des signes de congestion pulmonaire du sommet du côté opposé à sa pleurésie, et elle a continué à osciller entre 37 et 38° jusqu'à sa sortie de l'hôpital.

D'autre part différents examens ont été pratiqués pendant le séjour du malade à l'hôpital.

L'examen des urines fait le 13 Mai, jour où les urines

renfermaient 4 grammes d'albumine, montre dans le culot de centrifugation des globules rouges, de nombreux leucocytes, dont beaucoup de cellules à type de mononucléaires, quelques cylindres granuleux leucocytaires. Au point de vue bactériologique, on trouve dans ces urines, examinées aussitôt après leur émission et recueillies aseptiquement, une infection polymicrobienne considérable. On ne constate ni acidorésistants, ni bacilles de Koch. Deux cobayes inoculés sous la peau avec des urines sont sacrifiés le 6 Juillet; huit semaines après l'inoculation l'un des cobayes ne présente aucune lésion visible. L'un présente deux tout petits ganglions, un de chaque côté, dans la région inguinale, mais ces ganglions n'ont rien de caractéristique ni à l'examen direct ni à l'examen histologique. L'examen des crachats n'a jamais révélé de bacilles de Koch. Comme au cours de toute pleurésie, lors du premier examen, on a l'aspect cytologique et histochimique des crachats de congestion pulmonaire : gouttelette d'exsudat séro-albumineux, mucus hyalin, cellulés pulmonaires jeunes, quelques cellules pulmonaires macrophagiques. Les derniers crachats examinés étaient des crachats pharyngés.

L'examen du sang a été pratiqué cinq fois.

Premier examen : (1^{er} Avril, douzième jour de la maladie, deux jours avant la ponction) :

Globules rouges.....	2.160.000
Globules blancs.....	7.000
Hémoglobine	85 p. 100
Polynucléaires neutrophiles	55 —
Mononucléaires	42 —
Lymphocytes	1 —
Eosinophiles	1,5 —
Cellules de Fürck.....	0,5 —

Deuxième examen : (20 Avril, dix-sept jours après la ponction, période d'arthralgies et d'albuminurie) :

Globules rouges.....	3.690.000
Globules blancs.....	4.800

Hémoglobine	85 p. 100
Polynucléaires neutrophiles	56 —
Mononucléaires	29 —
Eosinophiles	15 —

Troisième examen : (2 Mai) :

Globules rouges.....	3.370.000
Globules blancs.....	9.700
Hémoglobine	90 p. 100
Polynucléaires neutrophiles	62 —
Mononucléaires	29 —
Lymphocytes	4 —
Eosinophiles	5 —

Quatrième examen : (14 Mai, atténuation des signes articulaires, albuminurie et œdèmes, petite poussée congestive du sommet droit avec fièvre) :

Globules rouges.....	3.300.000
Globules blancs.....	11.200
Polynucléaires neutrophiles	71 p. 100
Mononucléaires	28 —
Eosinophiles	1 —

Cinquième examen : (4 Juin, début de la convalescence, albuminurie légère persistant encore) :

Polynucléaires neutrophiles.....	65 p. 100
Mononucléaires	31 —
Eosinophiles	1,5 —
Lymphocytes	1,5 —

La cuti-réaction et l'intradermo-réaction faites le 8 et le 15 Juin sont positives.

La recherche de la déviation du complément par la méthode de BORDET-GENGOU donne un résultat positif. La précipito-réaction est également positive. La séro-réaction d'ARLOING et COURMONT montre une forte agglutination du bacille homogène par le sérum du malade.

En résumé, on pouvait considérer dans cette observation le syndrome suivant : arthralgies avec tuméfactions articulaires, œdèmes de la face et des membres, douleurs lombaires, albuminurie, leucopénie et éosinophilie sanguine transitoire mais considérable, sans forte poussée thermique.

En face de ce syndrome, les auteurs ont éliminé le rhumatisme articulaire aigu à cause des antécédents du malade, de l'absence de fièvre élevée et à cause de la leucopénie contrastant avec la polynucléose habituelle dans le rhumatisme. Ils ont éliminé successivement une septicémie tuberculeuse, une polysérite tuberculeuse, à cause de la leucopénie, de l'absence de lésions rénales, prouvée par les résultats négatifs de l'inoculation au cobaye; le rhumatisme tuberculeux à cause de l'évolution de la maladie. Notons en passant que leur rhumatisme tuberculeux n'est pas du tout le rhumatisme tuberculeux de Poncet.

Ils finissent enfin par admettre une maladie sérique. En effet, les accidents sont survenus 12 jours après une ponction, comme si, à l'occasion de cette ponction, il s'était fait une inoculation de sérosité toxique. La leucopénie transitoire leur est encore un argument et ils signalent des cas où la leucopénie a accompagné les accidents sériques.

Enfin, l'éosinophilie non encore rencontrée dans les accidents sériques est pour eux le témoin de l'intoxication de l'organisme. Ils rappellent à ce sujet les travaux de MM. Widal, Ravaut, Louis Ramond, Froin, sur la toxicité des liquides pleuraux tuberculeux. Ils citent également les observations de MM. Paul Courmont et Nicolas qui

ont noté très fréquemment l'apparition transitoire d'albuminurie au moment de la résorption des pleurésies tuberculeuses et qui ont considéré cette albuminurie comme le témoin d'une intoxication passagère de l'organisme.

En ce qui concerne la nature de la substance toxique qui a déterminé les accidents, ils ne se « permettent pas de théorie. » Ils pensent à accuser d'abord la tuberculine ou des produits sécrétés dans l'organisme par le bacille de Koch et différents de la tuberculine des laboratoires, et signalent à cette occasion les accidents rhumatoïdes obtenus par MM. Lannelongue et Maucclair en injectant de la tuberculine à un malade atteint de lupus. Ils citent, très brièvement, les travaux de Poncet sur lesquels nous nous permettrons d'insister. On sait en effet que Poncet a obtenu par des inoculations de tuberculine, faites en vue du diagnostic chez des malades atteints de tuberculose inflammatoire, des accidents consistant tantôt en érythème noueux typique, tantôt en arthralgies sans érythème.

MM. Bezançon et I. de Jong se demandent aussi si conformément aux hypothèses de Froin, les accidents ne résulteraient pas du conflit de l'organisme avec le bacille de Koch ou ses produits solubles. Il y aurait une sorte d'anaphylaxie : l'imprégnation bacillaire amenant chez le malade la production d'une toxogénine, qui plus tard, au contact des produits solubles du bacille de Koch, amènerait des accidents brusques.

Cependant, il nous semble que cette dernière explication est difficilement acceptable en ce qui concerne l'observation de ces auteurs ; l'anaphylaxie produit des accidents brusques, intenses, peu durables et ne revêtant

absolument pas le caractère des manifestations observées par MM. Bezançon et de Jong.

Quoiqu'il en soit, de l'explication de ces accidents sérieux, il n'en reste pas moins que dans leur ensemble, ils sont superposables, à quelques détails près, aux accidents légers qui ont suivi chez notre malade les accidents anaphylactiques graves.

Cette observation dans l'échelle de gravité des accidents de résorption des pleurésies tuberculeuses vient se placer entre notre observation et les cas signalés pour la première fois par MM. Paul Courmont et Nicolas, dans lesquels l'albuminurie transitoire est le seul symptôme d'intoxication. Ces cas, très fréquents puisqu'ils se rencontrent deux fois sur trois environ, et même chez des malades qui n'ont jamais eu d'albumine en d'autres circonstances, sont suffisamment connues pour que nous n'insistions pas davantage.

A côté des accidents dus à la résorption des pleurésies, il nous paraît logique de faire une place aux phénomènes nerveux qui accompagnent quelquefois la résorption des œdèmes et des épanchements ascitiques.

Connus depuis bien longtemps, ils ont été signalés par Rilliet, Monod, Graves, Bartels dans les néphrites et par Andral chez les cardiaques ; Eichhorst en fait également mention. Ils ont été l'objet de longues discussions à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris en 1904. A ce moment, Kostkewitch venait de publier une étude très complète, dans laquelle il les considérait à la fois comme d'origine toxique et d'origine mécanique : il emploie le mot auto-intoxication et, d'autre part, il signale une dilatation du cœur au moment de leur production, dilatation qu'il

attribue à une augmentation de la masse sanguine par les œdèmes résorbés. Après cet auteur, MM. Merklen et Heitz, qui ont observé ces accidents au cours de la résorption des œdèmes les plus divers (rénaux, cardiaques, hépatiques) les mettent sur le compte d'une insuffisance rénale relative : au cours de la résorption des œdèmes périphériques, l'étape urinaire ne suivrait pas assez vite l'étape sanguine et il en résulterait un œdème cérébral, cause immédiate des accidents observés.

Pour M. Dupré, ces phénomènes sont dus à une intoxication liée à la résorption de matières toxiques et à l'activité nocive de celles-ci sur l'encéphale. « L'œdème cérébral, s'il existe, n'agit que par l'intoxication du cortex ». Au point de vue thérapeutique, M. Dupré préconise la ponction lombaire pour diminuer la quantité de poisons qui imprègnent le cerveau.

Quelques semaines après MM. Merklen et Heitz, MM. Hirtz et Lemaire présentent un cas analogue pour lequel ils admettent une déshydratation des cellules cérébrales sous l'influence de la déshydratation sanguine provoquée par une polyurie intense.

M. Bouveret, dans le *Lyon Médical* avait déjà publié, la même année, une observation dans laquelle il considérait que cette « urémie paradoxale » survenant au cours d'une polyurie au moins relative, était due à une intoxication.

M. Carnot admet, dans ce cas, un rôle tout à fait spécial du chlorure de sodium : rappelant les expériences du professeur Richet, relatives à la fixation des bromures après déchloruration, rappelant les variabilités de l'affinité de la substance cérébrale pour la toxine tétanique dans l'expérience de Wassermann et Takaki suivant que le milieu

est plus ou moins fortement salé, il pense qu'une crise polyurique, qui ne va pas sans une certaine modification dans l'équilibre salin des tissus, agit peut-être indirectement en augmentant ou en diminuant l'affinité des cellules nerveuses pour les poisons urémiques. « Or, dit-il, cette affinité est nécessairement le premier temps de leur action toxique. »

M. Dufour va encore plus loin et, pour lui, le chlorure de sodium est le seul responsable des accidents qu'il provoque par les variations de sa concentration dans les humeurs.

En résumé, de la discussion de 1904, il faut retenir qu'il existe deux groupes de théories : les théories toxiques et les théories mécaniques.

Les mécanistes invoquent le peu de toxicité pour l'animal de la sérosité des œdèmes et ils rappellent que M. Baylac a pu injecter au lapin 273 grammes par kilo de ce liquide sans amener la mort.

Au contraire, les partisans de la toxicité peuvent se prévaloir des expériences de M. Dopter qui, portant le liquide d'œdème brightique directement au contact du cerveau de cobayes par la voie arachnoïdienne, tue un certain nombre de ces animaux après des injections successives de quatre gouttes, pour éviter les troubles mécaniques. Les cerveaux ainsi traités montrent au microscope des lésions de chromatolyse des cellules cérébrales. Naturellement, des cobayes témoins, inoculés dans les mêmes conditions avec de l'eau salée, ne présentent aucun accident.

D'autre part, chez les cardiaques, qui ont présenté quelquefois de ces accidents de résorption d'œdèmes, on tend

de plus en plus à faire jouer un rôle important à la toxémie. M. le Professeur Debove, tout récemment, attirait l'attention sur la toxémie asystolique. « L'économie, pour se défendre et maintenir la pureté du sang, dépose provisoirement dans les tissus les substances toxiques qu'elle ne peut éliminer avec une rapidité suffisante. » « Si les toxines sont versées « dans les tissus œdématiés, une résorption de l'œdème « pourra produire des phénomènes d'intoxication. »

Depuis la discussion de 1904 à la Société Médicale des Hôpitaux, nous avons trouvé une observation analogue de MM. Rispal et Timbal qui n'offre rien de particulier au point de vue symptomatologique, mais dans laquelle les auteurs ont mis en évidence des troubles d'élimination rénale : troubles d'élimination du bleu, retard d'élimination de l'eau ingérée, diurèse diurne inférieure à la diurèse nocturne, retard d'élimination des chlorures ; et des troubles d'insuffisance hépatique : élimination intermittente du bleu.

Une autre observation, beaucoup plus intéressante en ce qui nous concerne, est celle de MM. A. Gouget et R. Moreau. Ils ont observé chez un malade cardio-rénal, au cours de la résorption des œdèmes effectuée en près de trois semaines, de la céphalée, de la fatigue, des douleurs musculaires diffuses et, à deux reprises, des vomissements bilieux. Quelques jours après ces premiers troubles, le malade fut atteint d'arthralgies progressivement généralisées, caractérisées uniquement par des douleurs très vives avec impotence fonctionnelle, mais sans gonflement et sans rougeur. Les arthralgies s'accompagnèrent d'une très faible réaction fébrile, la température ne dépassant pas 38 degrés, et d'une albuminurie intense (7 grammes

par litre), coïncidant avec une polyurie énorme (8 litres en 24 heures). Les troubles durèrent quelques jours, puis disparurent.

Les auteurs, après avoir éliminé le rhumatisme articulaire aigu, admettent une maladie sérique dans laquelle le sérum cause de la maladie serait le propre sérum du malade. Il s'appuie d'ailleurs sur l'observation de MM. Bezançon et Israël de Jong que nous avons relatée plus haut et sur une observation de MM. Tixier et Troisier où, au cours d'un accès d'hémoglobinurie paroxystique *a frigore*, ces auteurs virent survenir de l'ictère et des arthropathies constituant par leur intensité la dominante clinique et simulant une crise du rhumatisme articulaire aigu. MM. Tixier et Troisier avaient comparé ces manifestations articulaires à celles de la maladie du sérum et les avaient attribuées à la présence de substances auto-toxiques dans le sang.

En résumé, si nous envisageons en général les accidents dus à la résorption des œdèmes, il nous semble possible d'admettre, laissant de côté tout phénomène mécanique, qu'il y a toujours des phénomènes toxiques et que ceux-ci, suivant les cas, peuvent donner ou bien des accidents d'intoxication banale ou bien des accidents à type de maladie sérique.

Après avoir considéré les accidents de résorption des liquides pleurétiques et des autres liquides pathologiques qui, au cours des maladies, peuvent se localiser soit dans le tissu sous-cutané, soit dans le péritoine, nous pouvons réunir tous ces accidents dans un même cadre et les placer pour ainsi dire par échelle de gravité. Tout d'abord

ce sont des accidents d'intoxication banale qui, légers, se traduisent uniquement par une albuminurie passagère et peu intense au moment de la résorption ou bien qui, plus graves, constituent les observations classiques de résorption d'œdèmes.

A côté de ceux-ci, on peut placer des phénomènes à allure particulière, qui peuvent se rencontrer aussi bien au cours des pleurésies qu'au cours des œdèmes, comme en fait foi l'observation de MM. Gouget et Moreau. Ces accidents sont du type de la maladie du sérum.

Enfin, dans un cas unique, celui qu'ont observé MM. le Professeur Pic et Durand, les accidents ont revêtu le type anaphylactique ; ils se placent au sommet de l'échelle de gravité, non seulement par leur gravité immédiate, mais par le fait qu'ils ont sensibilisé le malade à la tuberculose et facilité l'éclosion d'une granulie.

Peut-être les accidents du type sérique et anaphylactique sont-ils plus fréquents chez les tuberculeux ; il est possible que l'attention ayant été attirée sur eux, on puisse mettre en évidence dans certains cas de légers troubles du même ordre, au cours de l'évolution des épanchements tuberculeux.

CONCLUSIONS

I. — Dans l'observation que nous rapportons, la résorption très rapide d'une pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse s'est accompagnée d'accidents anaphylactiques graves et a été suivie d'éruptions sériques.

II. — La nature anaphylactique des accidents est établie par la symptomatologie très complète qu'ils ont présentée et par la reproduction expérimentale de phénomènes anaphylactiques chez des cobayes tuberculeux inoculés avec les urines du malade.

III. — Ces accidents anaphylactiques viennent compléter la série des phénomènes toxiques dus à la résorption d'épanchements ou d'œdèmes divers, ces phénomènes consistant soit en symptômes d'intoxication banale plus ou moins graves, soit en accidents sériques proprement dits, soit en anaphylaxie.

Vu :
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
A. PIC.

Vu :
LE DOYEN,
L. HUGOUNENQ.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 20 Mars 1914
Pour le Recteur et par délégation :
LE VICE-PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
L. HUGOUNENQ.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD. — De l'intoxication hydatique, *Archives générales de médecine*, 1888, t. II, p. 420.
- BEZANÇON (F.) et I. DE JONG. — Accidents rhumatoïdes avec leucopénie, éosinophilie et albuminurie, au décours d'une pleuro-tuberculose primitive. Comparaison avec la maladie du sérum. *Bull. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 19 Oct. 1909.
- BOUVERET. — Néphrite aiguë ; rapide résorption des œdèmes avec éclampsie. *Lyon Médical*, 1904, n° 8, p. 341.
- CHAUFFARD et BOIDIN. — *Société méd. des Hôp. de Paris*, 13 Décembre 1907.
- COURMONT (P.) et J. NICOLAS. — Formule urinaire dans la pleurésie tuberculeuse. *Lyon Médical*, 3 Juillet 1904.
- COURMONT (P.). — Anaphylaxie in *Traité de Pathologie générale* de Bouchard et Roger.
- DEBOVE. — Toxémie asystolique. *Presse Médicale*, 5 Avril 1913.
- DEBOVE. — Leçons sur la pathogénie des œdèmes. *Presse Médicale*, 20 Juin 1911.
- DÉVÉ. — L'intoxication hydatique post-opératoire. *Revue de Chirurgie*, 1911.
- FROIN. — Anaphylaxie et pleurésie sérofibrineuse tuberculeuse. *Gazette des Hôpitaux*, 12 Janvier 1909, p. 39.
- GOUGEROT. — L'anaphylaxie dans les maladies infectieuses. *Journal médical français*, 1913, n° 1, p. 19.
- GOUGET et MOREAU. — Accidents rhumatoïdes au cours d'une résorption d'œdèmes. *Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 11 Octobre 1912, p. 290.

- HERTZ et LEMAIRE. — Résorption rapide des œdèmes. Polyurie et accidents cérébraux. *Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 3 Juin 1904, p. 609.
- HUCHARD. — *Bulletin de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 5 Février 1904, p. 99.
- KOSTKEWITCH. — Des phénomènes toxiques qui surviennent pendant le développement et la résorption des hydropisies cardiaques. *Roussky Vratch*, 1903, n° 50.
- LESNÉ et DREYFUS. — L'anaphylaxie alimentaire. *Journal Médical Français*, 1913, n° 1, p. 5
- LESNÉ et Ch. RICHTER Fils. — Les accidents sériques et leur traitement. *Journal Médical Français*, 1913, n° 1, p. 31.
- MERKLEN (P.) et Jean HEITZ. — Des accidents cérébraux qui surviennent au cours de la résorption de certains œdèmes. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 15 Janv. 1904, p. 27.
- MERKLEN (P.) et Jean HEITZ. — Note additionnelle. *Ibidem*, p. 45.
- MERKLEN (P.). — A propos des accidents cérébraux qui surviennent au cours de la résorption des œdèmes. *Ibidem*, p. 696.
- PIRKET (von) et SCHICK. — Die serumkrankheit, Leipzig, 1905.
- RAMOND. — Pleurotuberculose primitive et méningite tuberculeuse. *Th. Paris*, 1906-07.
- RISPAIL et TIMBAL. — Accidents cérébraux au cours d'une résorption d'œdèmes. *Province médicale*, 1913, p. 457.
- TIXIERET TROISIER. — Arthropathies auto-toxiques dans un cas d'hémoglobininurie paroxystique. *Gazette des Hôpitaux*, 1909, n° 143.
- WEINBERG et CINCA. — L'anaphylaxie hydatique est-elle une anaphylaxie sérique ? *C. R. Soc. Biologie*, 12 Juillet 1913.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction.....	7
Observation.....	9
Discussion.....	27
Données antérieures.....	37
Conclusion.....	51
Bibliographie	53

